

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

## МЕТА-АНАЛИЗИ НА ДАННИ ЗА РАЗВИТИЕТО НА ЗАБОЛЯВАНЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ, ДИАГНОСТИЦИРАНИ ПРЕЗ ПЕРИОДА 2005-2010 Г.

П. Куртев, Г. Куртева, Н. Димитрова, В. Димитров, Л. Джонгов, Л. Вартанян, В. Янков, Е. Ангелова, Й. Симеонов, К. Еников, В. Георгиев, А. Тодоров, И. Гаврилова

*Отделение по колопроктология, Клиника по коремна хирургия, СБАЛО-ЕАД, София*

### ВЪВЕДЕНИЕ

Ежегодно в България се регистрират над 4000 нови случаи с карцином на дебелото и правото черво. Според данните от различни публикации, въпреки хирургическото лечение и провеждането на адювантна химио- и лъчетерапия, се очаква около половината от пациентите да развият рецидиви и метастази след различен период от време.

Настоящият мета-анализ има за цел да изследва влиянието на различни фактори върху развитието на заболяването при пациентите с колоректален карцином (КРК) - възраст, пол, стадий, степен на диференциация, локализация, вид лечение, местоживеене и лечебно заведение, където е проведено хирургично лечение, да анализира времето до прогресия и преживяемостта. За изпълнението на тази цел си поставихме следните задачи: описание на стадийното разпределение при КРК по различни демографски показатели (възраст, пол и местоживеене), описание на разпределението на болните, провели различни видове лечение, анализ на времето до поява на рецидиви и метастази и анализ на общата пре-

живяемост при сравняване по региони, здравни заведения и при нелекуваните болни.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използвани са данните за пациенти с КРК, диагностицирани през периода 2005-2010 г. и регистрирани в Националния раков регистър. Данните, необходими за анализа, са извлечени от регионалните бази-данни и медицинските досиета на пациентите, включени в извадката, от служители на регионалните ракови регистри (РРР). Всички характеристики са кодирани в съответствие със стандартите за регистрация на злокачествените тумори от обучен персонал в РРР. За целите на описанието на данните се използват честотни таблици с абсолютни и относителни честоти (в проценти) на съответните променливи. При анализа на времето до прогресия и на преживяемост се използват методите на Каплан-Майер и подходящи тестове за сравняване на кривите на преживяемост (логистичен анализ и др.). Значимостта на установените разлики и корелациите между отделните променливи се установяват чрез подходящи методи. Графични методи се използват, където е приложимо.

### РЕЗУЛТАТИ

В проучването взеха участие 11 от 13-те Районни онкологични центрове. Бяха събрани данни за 5538 случая с КРК, диагностицирани през периода 2005-2010 г. Най-голям е процентът на болните, диагностицирани във втори стадий (24,8%), но е висок и процентът на тези, които са

---

#### Адрес за кореспонденция:

доц. д-р П. Куртев, д.м.

Отделение по колопроктология

Клиника по коремна хирургия

СБАЛО ЕАД - София

ул. „Пловдивско поле“ № 6, София

диагностицирани в четвърти стадий (23,0%). Пациентите се диагностицират най-често при големина на тумора Т3 (туморът инвазира през мускуларис проприа в субсерозата), без метастази в регионалните лимфни възли и без далечни метастази. От стадийното разпределение по области прави впечатление, че Благоевград, София-град и Хасково са с най-голям процент диагностицирани болни в първи и втори стадий, Бургас е с най-много диагностицирани болни в 3-ти и 4-ти стадий, а най-голям процент с неуточнен стадий (Т, N или M са „х“) се наблюдава във Варна.

Най-голям е относителният дял на пациентите над 70-годишна възраст във всеки от стадийте. При отделните възрастови групи се наблюдава висок процент на диагностицирани в напреднал стадий. Заболяването е диагностицирано по-често при мъжете (55,6% от всички пациенти). Диагнозата е поставена най-често във втори стадий - при 25,1% от мъжете и при 24,2% от жените. Висок е процентът на неуточнен стадий и при двата пола.

#### Проведено лечение на първичен тумор

Хирургично лечение на първичния тумор е проведено при 89,3% от пациентите, лъчелечение - при 13,7%, химиотерапия - при 35,6%, а таргетна терапия - при 1,3% от диагностицираните с КРК. Разпределението по видове лечение на първичния тумор е представено на табл. 1-3.

*Табл. 1. Разпределение на пациентите с КРК с хирургично лечение на първичния тумор*

Хирургия		брой	%
вид	код		
не е проведена	0	447	8,1
радикална	1	3861	69,7
палиативна	2	548	9,9
проведена, но не е уточнено 1 или 2	3	499	9,0
няма данни	9	183	3,3
общо		5538	100,0

При 4,9% от пациентите, които са провели радикално хирургично лечение на първичен тумор, са регистрирани рецидиви. Хирургично лечение е проведено при 79,3% от пациентите с ре-

*Табл. 2. Разпределение на пациентите с КРК с лъчелечение на първичния тумор*

Лъчелечение		брой	%
вид	код		
не е проведено	0	4685	84,6
предоперативно	1	174	3,1
следоперативно	2	386	7,0
дефинитивно	3	70	1,3
палиативно	4	19	0,3
съчетано	5	3	0,1
няма данни	9	201	3,6
общо		5538	100,0

*Табл. 3. Разпределение на пациентите с КРК с таргет терапия на първичния тумор*

Таргет терапия		брой	%
вид	код		
не е проведена	0	5384	97,2
неoadювантна	1	1	0,0
адювантна	2	17	0,3
палиативна	3	8	0,1
проведена, но не е уточнено 1, 2 или 3	4	0	0,0
няма данни	9	128	2,3
общо		5538	100,0

цидивни, лъчелечение - при 23,1%, химиотерапия - при 28,8%, а таргетна терапия - при 1,4%. Разпределението по видове лечение на рецидивите е представено на табл. 4-7.

*Табл. 4. Разпределение на пациентите с КРК с хирургично лечение на рецидивите*

Хирургия		брой	%
вид	код		
не е проведена	0	43	20,7
радикална	1	117	56,3
палиативна	2	40	19,2
проведена, но не е уточнено 1 или 2	3	8	3,8
няма данни	9	208	100,0
общо		43	20,7

При 525 болни (9,5% от случаите) с КРК (към 01.09.2011 г.) са регистрирани метастази в хода на заболяването. Най-голям процент от тях (55,0%) са в черния дроб. Хирургично лечение е проведено при 16,6% от пациентите с метастази в хода

*Табл. 5. Разпределение на пациентите с КРК с лъчелечение на рецидивите*

Лъчелечение		брой	%
вид	код		
не е проведено	0	160	76,9
предоперативно	1	2	1,0
следоперативно	2	20	9,6
дефинитивно	3	19	9,1
палиативно	4	7	3,4
съчетано	5	0	0,0
няма данни	9	0	0,0
общо		208	100,0

*Табл. 6. Разпределение на пациентите с КРК с химиотерапия на рецидивите*

Химиотерапия		брой	%
вид	код		
не е проведена	0	148	71,2
неoadjuвантна	1	1	0,5
адjuвантна	2	31	14,9
палиативна	3	23	11,1
проведена, но не е уточнено 1, 2 или 3	4	4	1,9
няма данни	9	1	0,5
общо		208	100,0

*Табл. 7. Разпределение на пациентите с КРК с таргет терапия на рецидивите*

Таргет терапия		брой	%
вид	код		
не е проведена	0	205	98,6
неoadjuвантна	1	1	0,0
адjuвантна	2	1	0,5
палиативна	3	1	0,5
проведена, но не е уточнено 1, 2 или 3	4	1	0,5
няма данни	9	0	0,0
общо		208	100,0

на заболяването, лъчелечение - при 8,4%, химиотерапия - при 41,7%, а таргет терапия - при 1,2%.

Анализът на факторите, влияещи върху появата на рецидив, разкрива различни характеристики на пациентите без и с рецидиви. Рецидиви са регистрирани при 208 пациенти (4,9%) с КРК (към 01.09.2011 г.). Пациентите с рецидиви се различават по някои от своите характеристики от тези, при които не са регистрирани такива.

Рецидивите се срещат в по-голям процент при по-младите пациенти, при диагностицираните в трети стадий и при слабо диференцираните тумори. Средното време до поява на рецидив е 19,5 месеца (95% доверителен интервал: 17,3- 21,8) при мъжете и 17,9 месеца (95% доверителен интервал: 15,6-20,2) при жените ( $p=0,267$ ).

Средното време до появата на рецидив варира от 12,1 месеца при пациентите <39 г. до 19,7 месеца при тези на възраст 60-69 г. ( $p=0,526$ ). Средното време до рецидив варира от 16,1 месеца при пациентите с неуточнен стадий до 21,2 месеца при тези във втори стадий ( $p<0,206$ ). Средното време до появата на рецидив варира от 16,3 месеца при пациентите с неуточнена степен на диференциация до 26,2 месеца при добре диференцираните тумори ( $p=0.071$ ).

Анализът на факторите, влияещи върху появата на метастази в хода на заболяването, разкрива различни характеристики на пациентите без и с метастази. Метастази в хода на заболяването са регистрирани в по-голям процент при по-младите пациенти, при диагностицираните болни в трети и четвърти стадий и при слабо диференцираните тумори. Средното време до появата на метастази е 13,9 месеца (95% доверителен интервал: 12,3-15,6) при мъжете и 12,8 месеца (95% доверителен интервал: 11,1-14,5) при жените ( $p=0,350$ ). Средното време до появата на метастази варира от 9,8 месеца при пациентите под 39 г. до 17,5 месеца при тези на възраст между 40 и 49 г. ( $p<0,002$ ). Средното време до появата на метастази варира от 3,6 месеца при пациентите в четвърти стадий до 21,7 месеца при тези, които са диагностицирани във втори стадий ( $p<0,0001$ ). Средното време до появата на метастази варира от 6,9 месеца при пациентите с неуточнена степен на диференциация до 15,5 месеца при добре диференцираните тумори ( $p<0,0001$ ).

Анализът на факторите, влияещи върху времето до започване на химиотерапията, показва, че средното време до започването на химиотерапията по повод на първичния тумор при пациентите с КРК е 2,4 месеца (95% доверителен интервал: 2,2-2,6). Половината от тях започват химиотерапия до 1,6 месеца след поставяне на диагнозата (98% доверителен интервал: 1,6-

1,7). Средното време до започването на химиотерапията е 2,5 месеца (95% доверителен интервал: 2,2-2,8) при мъжете и 2,3 месеца (95% доверителен интервал: 2,1-2,5) при жените ( $p=0,396$ ). Рискът от отлагане на започването на химиотерапията при мъжете не се различава статистически значимо от този при жените:  $HR=0,96$  (95% доверителен интервал: 0,87-1,05;  $p=0,40$ ). Средното време до започването на химиотерапията варира от 1,7 месеца при пациентите до 39 г. до 2,7 месеца при тези на възраст над 70 г. ( $p=0,007$ ). Рискът от отлагане началото на химиотерапията е с около 30% по-висок за пациентите на възраст между 40 и 49 г. в сравнение с тези на възраст над 70 г. ( $p=0,002$ ). Средното време до започването на химиотерапията варира от 2,3 месеца при пациентите с неуточнен стадий до 2,9 месеца при тези, които са диагностицирани в първи стадий ( $p=0,035$ ). Рискът от отлагане началото на химиотерапията не се различава статистически значимо при отделните стадии.

Средното време до започването на химиотерапията варира от 2,0 месеца при пациентите с неуточнена степен на диференциация до 3,1 месеца при добре диференцираните тумори (степен 1) ( $p=0,251$ ). Рискът от отлагане на започването на химиотерапията не се различава статистически значимо при пациентите с различна степен на диференциация на туморите.

Анализ на факторите, влияещи върху преживяемостта на пациентите с КРК, показва, че средната обща преживяемост на пациентите, участващи в проучването, е 41,0 месеца (95% доверителен интервал: 40,0-41,9), като петгодишната преживяемост е 37,5%. Средната преживяемост при жените е по-висока от тази при мъжете - съответно 42,8 и 39,5 месеца. Средната преживяемост е най-висока при пациентите на възраст под 39 г. (49,8 месеца) и най-ниска при тези на възраст над 70 г. - 34,1 месеца ( $p<0,0001$ ). Средната преживяемост е най-висока при пациентите, диагностицирани в първи стадий (64,4 месеца) и най-ниска при късно диагностицираните пациенти - 10,9 месеца ( $p<0,0001$ ). Средната преживяемост е най-висока при пациентите с добре диференцирани тумори (48,8 месеца), а най-ниска - при болните с недиференцирани тумори - 16,4 месеца ( $p<0,0001$ ).

Средното време на преживяемост не се различава статистически значимо при пациентите, започнали химиотерапия на първичен тумор до или след 3-ия месец след поставяне на диагноза-та. Пациентите без рецидиви имат по-добра петгодишна преживяемост (38,6%), отколкото тези, при които са регистрирани рецидиви (20,2%) ( $p<0,0001$ ).